Pharmakologische Untersuchungen

über einige

Morphinderivate.

Inaugural-Dissertation

der

hohen medicinischen Fakultät der Landes-Universität Rostock

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Hugo Becker

prakt. Arzt.

Rostock.
H. Winterberg's Buchdruckerei.
1902.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
zu Rostock.

Referent: Professor Dr. Kobert.
Mai 1902.

Seinen Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549205_0145

I.

Einleitung.

Über die chemische Struktur des Morphins und über den chemischen Zusammenhang der anderen Opiumalkaloide und einiger künstlicher Stoffe mit dem Morphin.

Zum Schönsten und Interessantesten in der Pharmakologie, sagt Fränkel[1], gehört wohl das planmässige Studium der natürlichen Alkaloide, ihrer Synthesen, die Kenntnis der wirksamen Gruppen und der künstliche Ersatz der Alkaloide. Gerade die kleinen Mengen, in denen ein Alkaloid seine Wirksamkeit schon zeigt, sowie die Raschheit und Promptheit der Wirkung der Alkaloide haben von jeher diese Körper zu den Lieblingsmitteln derjenigen Ärzte erhoben, welche sie zu benutzen verstehen. Hierbei gestatten die mannigfaltigen Wirkungen, welche die Alkaloide haben, eine ungemein ausgebreitete Anwendung auf allen Gebieten der praktischen Medizin. Ja, in der Hand des Geübten und des Kundigen können die verschiedensten Effekte und oft entgegengesetzte Erscheinungen durch eine

[1]) Sigmund Fränkel, die Arzneimittelsynthese. Berlin 1901. p. 217.

verschiedene Dosierung desselben Mittels erzielt werden. Die Chemie hat mehrere Ziele beim Studium der Alkaloide und ihres Aufbaus von jeher verfolgt. Das erste Bestreben, die Reindarstellung des Körpers, war stets von einem andern begleitet, nämlich eine Verbilligung des betreffenden Alkaloides dadurch zu erzielen, dass man möglichst das Nebenalkaloid der Droge, falls ein solches vorhanden, in das wertvolle Hauptalkaloid verwandle, oder dass man die Nebenalkaloide der verschiedenen Droguen ebenfalls in der Medizin zur Verwendung bringe; andererseits war es ein so beachtenswertes Ziel, die Alkaloide entweder synthetisch darzustellen, oder, wenn dies gelang, durch das Studium der wirksamen Gruppen dahin zu kommen, den Alkaloiden an Wirkungen analoge Körper aufzubauen.

Um dem Mediziner die Struktur des Morphiums verständlich zu machen, sei hier bemerkt, dass das Morphin nach seinen besten Kennern Vongerichten und Knorr ein Phenanthrenmorpholinderivat ist. Phenanthren $C_{14}H_{10}$ enthält, wie das unten folgende Schema zeigt, drei Benzolringe aneinander gekettet. Es findet sich im Steinkohlentheer, lässt sich aber auch synthetisch darstellen, z. B. durch Kondensation von Cumaron mit Benzol. Von seinen Derivaten interessieren uns die Amidophenanthrene, da über dieselben nachher geredet werden soll. Um den Begriff Morpholin verständlich zu machen, muss man vom Oxazinring[1]

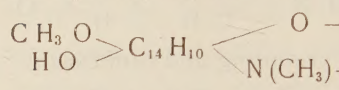
[1]) Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. Jahrgang XXII, p. 1113.

ausgehen. Der Oxazinring $HN<\begin{matrix}CH:CH\\CH:CH\end{matrix}>O$ steht in naher Beziehung zum Pyridinring und zum Diazinring. Das Tetrahydrooxazin $HN<\begin{matrix}CH_2\cdot CH_2\\CH_2\cdot CH_2\end{matrix}>O$ wird von Knorr als Morpholin bezeichnet. Es lässt sich z. B. aus Dioxaethylamin künstlich darstellen; es ist aber auch, wie wir oben schon sagten, im Morphinmolekül enthalten. Von seinen Derivaten interessiert uns das mit dem Phenylmorpholin nicht zu verwechselnde Phenmorpholin C_8H_9O, welches ein farbloses, riechendes Öl darstellt, und das Methylphenmorpholin $C_8H_8(CH_3)NO$. Es lässt sich z. B. aus Methylanisidin darstellen; wir werden über diesen Stoff nachher zu reden haben.

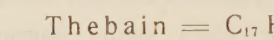
Kehren wir jetzt zur chemischen Struktur des Morphins zurück, so sei nochmals bemerkt, dass das Morphin als Oxazinderivat aufgefasst wird, d. h. nach Knorr als ein Morpholin, welches (im Morphin und Codein) an die Phenanthren-Gruppe angelagert ist. Der vierfach hydrierte Phenanthrenrest trägt zwei Hydroxylgruppen. Das eine OH giebt dem Morphin den Charakter eines Phenols. Die andere OH-Gruppe sitzt wohl an einem hydrierten C-Atom. Morphin hat also die verkürzte Formel $C_{17}H_{17}NO<\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix}$. Reden wir nun von einigen praktischen wichtigen Derivaten[1]. Codein $= C_{17}H_{17}NO<\begin{matrix}OH\\OCH_3\end{matrix}$ ist

[1]) Ich folge hier der Darstellung von Kunkel.

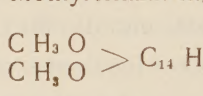
Methylmorphin, man kann es genauer noch darstellen als



Codein lässt sich aus Morphin durch Behandeln mit Kaliummethylsulfat darstellen.



Letzteres ist abzuleiten von einem dihydrierten Phenanthren, das mit zwei Methylgruppen besetzt und mit dem n-Methyloxazinring verbunden ist.



Dionin ist Aethylmorphin, dem Codein analog gebaut und auch gleichartig in der Wirkung.

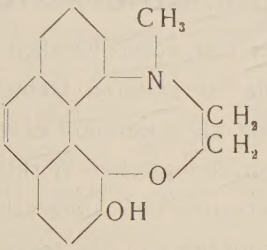
Peronin $C_{17} H_{18} NO_2 . O . CH_2 C_6 H_5$ ist Benzilmorphin.

Heroin ist Diacetylmorphin.

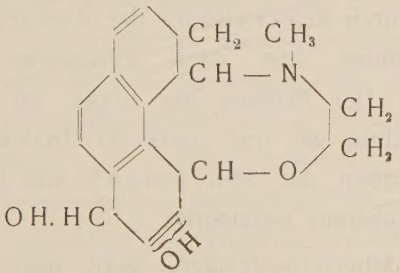
Morphinätherschwefelsäure ist eine auf synthetischem Wege zuerst von Baumann dargestellte Substanz, welche ein theoretisches Interesse insofern bot, als sie gewisse Hinblicke in die Bedeutung der Hydroxylgruppe gestatten musste, denn in dieser Morphinätherschwefelsäure ist das erste Hydroxyl des Morphins durch die indifferente Schwefelsäure ersetzt.

Um von der Strukturformel, welche nach allem Obengenannten dem Morphin zukommt, zum Schluss noch ein graphisches Bild zu liefern, seien die Strukturbilder gegeben, welche für den im Morphium steckenden Kern und das Morphin selbst entworfen sind. Der

Morphinkern $C_{17}H_{15}NO$ hat nach Vongerichten wahrscheinlich folgende Konstitution:



Aus dieser Formel lässt sich dann die Knorr'sche Morphinformel ableiten;



Wie ersichtlich enthält das Morphin zwei verschiedene Hydroxyle, ein alkoholisches und ein Phenolhydroxyl. Der Ersatz des ersteren durch eine Alkylgruppe führt zu Stoffen der sogenannten »Codeinreihe«. Der Mediziner ist gewöhnt, nicht von Codeinen, sondern nur von einem derselben zu reden. Dieses ist das »Codein im engeren Sinne«.

II.

Über Morphinätherschwefelsäure.

Morphin wirkt fast ausschliesslich auf das Centralnervensystem. Die in anderen Gebieten auftretenden Veränderungen sind als sekundäre Erscheinungen anzusehen. Bei der physiologischen Wirkung des Morphins auf das Centralnervensystem unterscheidet man zwei Stadien, das narkotische und das tetanische. Wenn es richtig ist, dass die Hauptwirkungen des Morphins von den Hydroxylgruppen abhängen, so muss bei Ersatz der einen durch Schwefelsäure die Wirkung entweder ganz schwinden oder doch wenigstens sich sehr vermindern. Der Prüfung der Frage, ob diese Anschauung richtig ist, trat zuerst Stolnikow[1] näher. Nach ihm haben nur Stockmann und Dott[2] sich mit dieser Substanz beschäftigt.

Morphinätherschwefelsäure wird nach folgendem Verfahren dargestellt. Man löst 20 g reinen, kristallisierten Morphins und 8 g Ätzkali in 20—30 ccm Wasser auf; zur Lösung fügt man allmählich und unter beständigem Schütteln 15 g feingepulvertes Kaliumpyrosulfat. Nach acht bis zehn Stunden ist die Reaktion beendet. Man verdünnt nun mit 300—400 ccm Wasser und filtriert; das Filtrat wird mit Essigsäure schwach angesäuert,

[1]) Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. VIII, 1884. p. 235. Stolnikow, Über die Bedeutung der Hydroxylgruppen in einigen Giften.

[2]) Ralph Stockman u. D. B. Dott; Proceed. of the Royal Soc. of Edinburgh 17. 1890, 26 sept.; Brit. med. Journ. 1890, 26 july, p. 189; ref. in Schm. Jahrb. Bd. 229, 1891, p. 134.

wobei aus der Lösung die freie Morphinätherschwefelsäure sich kristallinisch ausscheidet, während essigsaures Morphin und schwefelsaures Kalium gelöst bleiben. Der Niederschlag wird abfiltriert, gewaschen und aus heissem Wasser umkristallisiert. Man erhält so die Morphinätherschwefelsäure in feinen, langen Nadeln, welche noch gelb gefärbt sind, durch wiederholtes Umkristallisieren in ganz weissen, silberglänzenden Nadeln.

Die freie Morphinaetherschwefelsäure ist sehr schwer löslich in kaltem Wasser, Alkohol und Äther; sie löst sich in etwa 100 Teilen heissem Wasser und viel leichter in Alkalien. Die wässrige Lösung reagiert schwach sauer und wird durch Chlorbaryum nicht getrübt.

Die Morphinätherschwefelsäure verliert bei 100° ihr Kristallwasser und erfährt auch beim Erhitzen auf 160° noch keine weitere Zersetzung. Sie ist somit die beständigste von allen bisher bekannten Ätherschwefelsäuren.

Die Reaktionen der Morphinätherschwefelsäure sind mit wenigen Ausnahmen dieselben wie bei Morphin. Nur Eisenchlorid giebt mit Morphinätherschwefelsäure keine blaue Färbung; hierdurch unterscheidet sich also dieselbe wesentlich vom Morphin, das mit Eisenchlorid eine sehr charakteristische Reaktion giebt. Setzt man zur Morphinätherschwefelsäure einige Tropfen Schwefelsäure zu und erwärmt das Ganze im Wasserbade, so erhält die Mischung eine schön rosarote Färbung, welche beim Stehen an der Luft allmählich in Violett übergeht. Diese Reaktion ist als charakteristisch für Morphinaetherschwefelsäure anzusehen, da Morphin

und seine Salze dieselbe nicht zeigen. Über das Verhalten der Säure zu der unter Prof. Kobert gefundenen Reaktion von Marquis wird weiter unten gesprochen werden. Wirkung: Dosen, bei welchen Morphin das Tier tötete, blieben nach Stolnikow bei verschiedenen Tierarten bei der Morphinätherschwefelsäure ohne jeden Effekt. Vergrösserte man die Dosen auf das 3—5 fache, so bestanden die Vergiftungsanfälle, welche sich kund gaben, in scharf ausgesprochenen, heftigen Tetanusattacken sowie in klonischen Krämpfen ganz ebenso wie bei der Vergiftung mit Codein oder Strychnin. Der Tetanus ist somit nach Stolnikow eine characteristische Wirkung der Morphinätherschwefelsäure bei grossen Dosen; narkotische Wirkungen besitzt sie nicht.

Die zweite Untersuchung, d. h. die von Stockman und Dott stimmt mit der von Stolnikow nicht überein. Diese Autoren erklären nämlich die Morphinätherschwefelsäure in denjenigen Dosen, welche Stolnikow wirkungslos gefunden hatte, für kodeinartig, d. h. bis zum gewissen Grade narkotisch wirkend. Es besteht also eine Differenz der Anschauungen, die nicht unwichtig ist. Fränkel in seinem schon erwähnten Buche spricht sich an verschiedenen Stellen über die Morphinätherschwefelsäure aus und spricht ihr ebenfalls die therapeutisch in Betracht kommende narkotische Wirkung fast ganz ab.

Aus diesen Gründen erscheint es mir von Wichtigkeit, einige neue Versuche darüber beizubringen, besonders da die dazu verwendete, wie es scheint, fabrikmässig

bis jetzt nicht darstellbare und daher nie im Handel gewesene Morphinaetherschwefelsäure von Professor Baumanns eigener Darstellung herrührte.

Es waren schöne, nadelförmige Kristalle, von denen 0,38 g probeweis mit kochendem Natriumcarbonat übergossen und mit immer mehr Wasser versetzt wurden. Es erfolgte jedoch nur sehr schwache Lösung, so dass etwa 38 ccm nötig waren, um die Substanz bei Kochhitze zu lösen. Nach dem Abkühlen fällt der grösste Teil wieder aus. Alkoholzusatz wirkt eher störend. Besser ist, wie sich später herausstellte, in Wasser + N a O H zu lösen; so gelingt es leicht. Ich benutzte eine Lösung, welche im ccm 5 mg enthielt. Warum ich gerade Katzen zu Versuchstieren wählte, wird unten gesagt werden.

Versuch I.

Eine Katze von 2200 g erhält um 11 h. 30 m 8 ccm der Lösung = 40 mg Substanz ins Blut von der Halsvene aus und wird bald nach dem Losbinden sehr schreckhaft, so dass sie bei Annäherung an den Käfig ähnlich wie bei Strychninvergiftung zusammenfährt und vom Brett fällt. Auch sich selbst überlassen, ist sie abnorm aufgeregt, scheint Hallucinationen zu haben. Pupillen nicht deutlich erweitert. 1 h. Status idem. 1 h. 30 m. Heftigste Aufregung und strychninartige Zuckungen. Pupillen scheinen noch normal; so bleibt der Zustand. 5 h. Noch immer sehr starke Schreckhaftigkeit, Hallucinationen; Zuckungen etwas geringer. Pupillen jetzt deutlich erweitert. Am andern Morgen wieder normal. Abend 8 h aber noch nicht.

Versuch II.

Eine kleine Katze erhält am 8. September per os in Milch etwa 80 mg. Morphinätherschwefelsäure als Natriumsalz in den Magen. Zunächst nichts und auch fernerhin nichts.

Versuch III.

Ein kleiner Hund von 3600 gr. erhält um 3 h 50 m.: 16 ccm. der Lösung von morphinätherschwefelsaurem Natron = 80 mg. der Substanz subkutan. Er wird sehr ruhig und sein Puls langsam — 60 pr. Minute und sehr unregelmässig. Die Pupillen werden eher enger als weiter. Von Excitation keine Rede. Das ganze Bild gerade so wie bei Morphium.

Versuch IV.

25 mg. Morphinätherschwefelsäure als Natriumsalz einer Katze von 1800 gr. subkutan eingespritzt machen keine auffallenden Veränderungen.

Versuch V.

Kleine Katze von 1700 gr. erhält um 12 h. mindestens 0,1 gr. des Natriumsalzes per os gelöst in kochendem Wasser unter Milch. Sie erbricht nicht, bekommt Mydriasis, Durchfall und schwankt wie trunken auf den Beinen, sodass sie beim Laufen hinfällt. Excitation ist nicht deutlich wahrnehmbar. Dieser Zustand hält von Mittags bis zum Abend unverändert an. Über Nacht gestorben. Sektion: Alles normal, Magendarmkanal auffallend blass; Gefässe desselben wie ausgespült, vollkommen leer. Kein Lungenoedem.

Versuch VI.

Eine grosse Katze von 3600 g erhält um 11 h 30 m 80 mg. Morphinätherschwefelsäure in Pulverform unter Milch. Sie erbricht darauf mehrere Male, bleibt sonst aber gesund. (Sie hatte vorher Fleisch gefressen.)

Versuch VII.

Eine mässig grosse Katze von 2500 g erhält 22 ccm. Lösung à 2,4 mg. = 53 mg. ins Blut. Sie bekommt Mydriasis, wird sehr schreckhaft und aufgeregt, erholt sich aber. Pupillen nach 2 Stunden nicht mehr auffallend weit.

Versuch VIII.

Eine alte Katze von 2900 g erhält im Laufe einer ganzen Stunde 15 ccm. à 2,41 mg. = 36 mg ins Blut um 4 h. 45 m. und bleibt ganz normal. Am folgenden Morgen um 11 h.: 220 mg. der mit Milch verriebenen Säure per os. Mittags noch nichts; das Tier fühlt sich vielmehr sehr behaglich, schnurrt und spielt. Nachmittags 4 Uhr besteht deutliche Pupillenerweiterung, aber sonst noch völliges Wohlbefinden. So auch noch Abends 6 Uhr. Um 8 Uhr wird die Katze etwas schreckhaft und früh ist sie in mässigem Grade aufgeregt und sehr schreckhaft. Starke Pupillenerweiterung. Erbrechen ist überhaupt nicht aufgetreten. Zwei Tage später starker eitriger Konjunktivalkatarrh und Hornhautdefekte mit Keratitis. Lichtscheu und Aufgeregtheit wie vor zwei Tagen. Die Keratitis hält bis zum Tode an. Das Tier verschmäht alle Nahrung und wird nach etwa 6 Tagen geschlachtet. Sektion:

Darm völlig leer. Im Magen mehrere frische Magengeschwüre, welche rund sind und die Schleimhaut völlig durchsetzen. Eins hat einen cm. im Durchmesser.

Versuch IX.

Eine Katze von 1800 g erhält 29 mg. Säure in 1 ccm. Wasser unter Zuhülfenahme von Na OH gelöst, intravenös um 1 h. Um 3 h. ist das sonst stille Tier scheu, schreckhaft und lässt sich nicht gern anfassen. Pupillen werden bei Lichteinfall nicht so eng als normal. Abends beruhigt es sich und früh ist es normal.

Versuch X.

Eine andere schwarze Katze von 2300 g erhält 58 mg. Säure, vor einiger Zeit unter Zuhülfenahme von Na OH gelöst, um 12 h. intravenös. Kein deutlicher Erfolg; warum, liess sich nicht fesstellen. Vielleicht war die Lösung zersetzt.

Versuch XI.

Eine Katze von 2700 g erhält 2 ccm. der Säure in Na OH gelöst = 66 mg. intravenös um 11 h. 50 m. Schon um 12 h. liegt das Tier in den heftigsten Krämpfen auf der Seite und wird oft im Käfig umhergeschleudert. Die Krämpfe werden nach einiger Zeit fast strychninartig (aber ohne Tetanus und unter Beteiligung der Kopfmuskeln). Unter Trismus und ununterbrochenen Zuckungen gestorben um 1 h. 15 m. Mydriasis war da bis zum Tode.

Ergebnis: Diese Versuche scheinen mir zu beweisen, dass Stockman und Dott ganz recht haben, wenn sie behaupten, dass die Wirkungen unserer Säure der des Morphins und Codeins analog, nur schwächer sind. Ich wählte nämlich absichtlich gerade Katzen zu Versuchstieren, weil bei diesen die Morphinwirkung so eigenartig und so deutlich ausgesprochen ist wie bei sonst keinem Tiere. Ich verweise darüber auf die nach Dutzenden zählenden Versuche von Marquis[1] an diesen Tieren. Im Gegensatz zu allen anderen Tieren macht nämlich in kleinen Dosen das Morphin bei Katzen nicht eine Pupillenverengerung, sondern eine Pupillenerweiterung, welche als Mydriasis spastica centralis, d. h. auf Reizung des Pupillenerweiterungscentrums entstanden anzusehen ist. Im Gegensatz zu allen anderen Tieren macht weiter das Morphin Aufgeregtheit, ja maniakalische Anfälle, beruhend auf primärer Reizung der Hirnrinde. Ich hatte nun von vornherein mir klar gemacht, dass unsere Substanz, falls sie dem Morphin analog wirken sollte, diese beiden paradoxen Wirkungen hervorbringen müsse. In der That zeigten meine Katzen diese beiden Wirkungen, und deshalb muss ich dafür eintreten, dass die Morphinätherschwefelsäure auf Katzen analog dem Morphin

[1]) Über den Verbleib des Morphins im Organismus der Katze. Arbeiten des pharm. Inst. zu Dorpat, hg. v. Kobert. Bd. XIV. 1896 p. 118.

und Codein, nur schwächer, wirkt. Die Wirkung ist bei innerlicher Darreichung schwach und unsicher, weil im Magen die Substanz gar nicht und im Darm nur sehr schwer gelöst und resorbiert wird. Im Darm stört nämlich die Anwesenheit der Kohlensäure geradeso wie in meinen ersten Lösungsversuchen. Eine Beurteilung der Wirkung auf den Menschen masse ich mir nicht an; ich glaube aber auf Grund meiner Versuche behaupten zu können, dass es berechtigt, ja notwendig ist, die Versuche über Morphinätherschwefelsäure an Menschen zu wiederholen.

III.

Über morphoxyessigsaures Natron.

Im Anschluss an die Versuche mit dem Natriumsalz der Morphinätherschwefelsäure scheint es mir nicht uninteressant, einige weitere Versuche anzuführen, welche mit dem Natriumsalz der Morphoxylessigsäure von mir angestellt wurden. Ich verdanke das Präparat der Liebenswürdigkeit der Firma Knoll & Co. in Ludwigshafen a. Rh.

Darstellung: Man erhält die Morphoxyessigsäure, wenn man chloressigsaure Alkalien auf Morphinalkali einwirken lässt. Beispielsweise werden 30 g wasserfreies Morphin in absolut alkoholischer Kalilauge von 5,9 g Kaligehalt gelöst und mit 14 g neutralem monochloressigsaurem Kalium unter Zusatz von 600 ccm absolutem Alkohol drei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Dabei scheidet sich Chlorkalium aus. Darauf versetzt man die erhaltene Lösung noch warm mit alkoholischer Salzsäure, bis alles Kali als Chlorkalium ausgefällt ist, und fügt nach dem Abfiltrieren zu der erkalteten

Flüssigkeit so lange absoluten Äther, bis eben eine Trübung entsteht. Im Laufe einiger Stunden scheidet sich die Morphoxylessigsäure in schönen, weissen Nädelchen ab. Sie ist leichtlöslich in Wasser, unlöslich in Äther und stellt eine in Nadeln schön kristallisierende Substanz von neutraler Reaktion dar. Sie wirkt nach Angabe der Chem. Ztg. 1900 p. 1141 narkotisch, ähnlich wie das Morphin, ist aber etwa um das 50fache weniger giftig. Der Autor dieser Untersuchung ist mir nicht bekannt. Ich habe im Nachstehenden die Richtigkeit dieser Angabe an Kaltblütern, Warmblütern und an Menschen nachgeprüft.

Nach Abschluss meiner Arbeit ist mir noch ein Urteil zugängig geworden über »die physiologische Wirkung der Morphoxyessigsäure-Methyl und Aethylester«, welches von Barnes auf Grund eigener Versuche (in dem Arch. f. exp. Path. Bd. 46, Heft 1 und 2) abgiebt. Es lautet:

1. Während die Morphoxyessigsäure und ihre Homologen relativ ungiftige Körper sind, stellen ihre Methyl- und Aethylester heftige Krampfgifte dar, welche bei Fröschen und Säugetieren pikrotoxinähnliche Konvulsionen erzeugen.

2. Während beim Frosch das Rückenmark an der Giftwirkung mitbeteiligt ist, werden beim Kaninchen Rückenmark, Medulla, Gross- und Kleinhirn nicht affiziert. Der alleinige Angriffspunkt

der charakteristischen Krampfwirkung liegt im Hirnstamm.

Meine ersten Versuche beziehen sich auf Eskulenten von mittlerer Grösse.

Versuch I.

Ein Frosch erhält 1 ccm = 0,05 g morphoxyessigsaures Natron. Ohne dass sich eine Wirkung des Giftes zeigt oder beobachtet wird, stirbt der Frosch in der folgenden Nacht. Makroskopisch und mikroskopisch ist nichts Abnormes festzustellen.

Ergebnis: Für Frösche sind fünf Centigramm von morphoxylessigsaurem Natron tötlich.

Versuch II.

Ein Frosch erhält 2 ccm = 0,1 g morphoxyessigsaures Natron. Nach Verlauf von 2 Stunden stellen sich tetanische Zuckungen ein, die allmählich immer schwächer werden und schwerer auszulösen sind. Man beobachtet also erst ein Stadium der Reizung, dann ein solches der Lähmung. Nach weiteren 2 Stunden ist der Frosch gestorben. Der makroskopische und mikroskopische Befund ist normal.

Ergebnis: Bei Fröschen bewirkt ein Decigramm von Morphoxylessigsaurem Natron tetanische Muskelzuckungen, die tötlich enden.

Versuch III.

Ein Frosch erhält $^1/_2$ ccm = 0,025 g morphoxyessigsaures Natron. Nach 4 Stunden beobachtet man

tetanische Zuckungen. In der folgenden Nacht stirbt der Frosch. Makroskopisch und mikroskopisch ist Alles normal.

Ergebnis: Fünfundzwanzig Milligramm von morphoxylessigsaurem Natron töten Frösche unter tetanischen Muskelzuckungen.

Versuch IV.

Ein Frosch erhält 0,3 ccm = 0,015 g Morphoxylessigsaures Natron. Es zeigen sich gar keine Erscheinungen, besonders solche der Excitation, in den nächsten Stunden und Tagen; der Frosch bleibt vollkommen gesund.

Ergebnis: Fünfzehn Milligramm von morphoxylessigsaurem Natron haben auf Frösche gar keine Wirkung.

Versuch V.

Versuch 2 wird noch einmal wiederholt. 15 Minuten nach der Injektion gerät der Frosch von selbst in Rückenlage und bleibt lang ausgestreckt liegen in tetanischen Zuckungen. Nach 3½ Stunden reagiert er nicht mehr auf Reize, das Herz aber schlägt noch. Nach einer weiteren Stunde ist der Frosch gestorben.

Ergebnis: Wie schon oben erwähnt, bewirkt das morphoxylessigsaure Natron zunächst ein Stadium der Reizung und dann ein Stadium der Lähmung.

Versuch VI.

Dieser Versuch betrifft ein Kaninchen von 1200 g Gewicht.

Am	15.	erhält es	0,010 g	Keinerlei Wirkungen wahrnehmbar.
„	17.	„	„ 0,025 „	
„	18.	„	„ 0,025 „	
„	20.	„	„ 0,05 „	
„	21.	„	„ 0,10 „	
„	22.	„	„ 0,20 „	
„	23.	„	„ 0,25 „	

Die allmählich grösser werdenden Dosen unseres Giftes haben gar keine Erscheinungen bei dem Kaninchen gemacht. Es wird geschlachtet; makroskopisch und mikroskopisch ist nichts Abnormes zu finden.

Die successive Steigerung der Dosen unseres Giftes bis zu $^1/_4$ Gramm ohne wahrnehmbare Wirkungen lässt auf den Gedanken kommen, es könnte sich hier, ebenso wie bei dem Morphin und einem später zu besprechenden Morphinderivat, dem salzsauren Methylphenmorpholin, um eine Gewöhnung des Organismus an das Gift handeln. Um dies festzustellen, gab ich einem gleich grossen Kaninchen dieselbe Menge morphoxylessigsaures Natron, wie sie in der Enddosis des letzten Versuchs enthalten war, nämlich 0,25 g. Es war daraufhin aber auch bei diesem nicht daran gewöhnten Tiere gar keine Giftwirkung wahrnehmbar.

Versuch VII.

Der Versuch betrifft eine Katze, die 0,24 g morphoxyessigsaures Natron subkutan erhält. Nach Verlauf einer Stunde bemerkt man eine geringe Aufgeregtheit, die sich indessen bald legt.

Bedauerlicherweise stand mir ein weiteres Quantum unserer Substanz nicht mehr zur Verfügung, da ein Teil der mir überlassenen Menge zu Versuchen an Menschen abgegeben war, über deren Resultat weiter unten berichtet werden wird. Jedenfalls genügen aber meine wenigen Versuche an Warmblütern, um darzuthun, dass das Mittel nur sehr geringe Giftigkeit besitzt, und dass daher Versuche am Menschen nichts Bedenkliches hatten.

Zusammenfassung; Die Wirkung des morphoxyessigsauren Natrons auf den Organismus des Frosches besteht in Steigerung der Reflexerregbarkeit und dadurch hervorgerufenem Tetanus. Diese Wirkung kommt den Substanzen der Codeinreihe zu und insofern ähnelt unsere Substanz also den bekannten Stoffen dieser Reihe. Die eigentliche Morphinwirkung, d. h. die narkotische Beeinflussung des Grosshirns scheint nach den Tierversuchen zu fehlen. Ich bin jedoch vorsichtig genug, aus meinen Tierversuchen nicht ohne Weiteres auf den Menschen zu schliessen, denn ich würde sonst in denselben Fehler verfallen, den ein bekannter deutscher Pharmakologe beging, als er auf Grund einer längeren Versuchsreihe an Tieren zu dem Schlusse kam, das Codein sei ein gänzlich wertloses Arzneimittel. Um diesem Mangel meiner Versuche abzuhelfen, habe ich im Nachstehenden einige Versuche an Menschen angeführt, welche Herr Geheimrat Thierfelder so liebenswürdig war, in seiner Klinik für mich machen zu lassen. Dieselben ergeben nur bei einem einzigen

Patienten, hier allerdings bei fünf verschiedenen Malen eine prompte Wirkung, nämlich bei einem Falle von Magencarcinom. In allen anderen Fällen war die Wirkung nur schwach. Ich möchte also mich dahin aussprechen, dass gerade bei dieser Krankheit die Versuche zu wiederholen sind.

Weiter hinten lasse ich noch eine Tabelle der von mir angestellten Reaktionen zum Nachweis der Morphoxylessigsäure folgen. Da dieselbe noch eine andere Substanz mitberücksichtigt, schiebe ich sie erst weiter hinten ein.

Anwendung von Morphoxylessigsäure.

Name der Krankheit	Angewandt gegen	Dosis	Gegeben	Art der Darreichung.	Erfolg
1. Cervicalkatarrh Angina	Leibschmerzen u. Schlaflosigkeit	0,05	2mal	Per os in Lösung	—
2. Leukämie	Kopfschmerzen Schlaflosigkeit	0,05	3 „	„	gering
3. Tabes	Übelkt., Erbrech. Schlaflosigkeit	0,06	2 „	„	gering
4. Carcinoma ventriculi	Wühlen im Leib und Übelkeit	0,06	1 „	„	—
5. Carcinoma ventriculi	Wühl. i. L., Übelkeit, Schlaflsgk.	0,05	5 „	„	sehr gute Wirkung
6. Neurasthenie	Schlaflosigkeit	0,05	1 „	„	gering
7. Nervöse Magenstörung.	Schlaflosigkeit	0,06	2 „		gering
8. Trigeminus Neuralgie	Neuralgische Schmerzen	0,03; 0,05; 0,06	5 „	Per os in Lösung und hypodermatisch	—
9. Pankreasapoplexie	Kolikartige Schmerzen	0,05	1 „	Per os in Lösung	—
10. Asthma bronchiale	Schlaflosigkeit Hustenreiz	0,05	1 „	„	—
11. Phthisis pulmonum	Schlaflosigkeit Hustenreiz	0,05	1 „	„	—

IV.
Über den salzsauren Morphoxyessigsäureäthylester.

Im Anschluss an das morphoxylessigsaure Natron möchte ich hier kurz einige Versuche anschliessen, welche den Aethylester dieser Säure betreffen. Auch diese Substanz wurde mir von der oben genannten Firma zur Verfügung gestellt.

Versuch I.

Ein Frosch erhält 1 ccm = 0,05 g salzsauren Morphoxyessigsäureäthylester. Eine halbe Stunde darauf erträgt er Rückenlage und reagiert auf den geringsten Reiz durch starke Muskelzuckungen. Das Herz schlägt sehr schwach, die Atmung ist sehr unregelmässig. Im Verlauf einer weiteren Stunde werden die Zuckungen immer schwächer. Nach Eröffnung der Brusthöhle und Herausnahme des Brustbeins sieht man das Herz nur äusserst schwach pulsieren. Am folgenden Tage ist die Herzthätigkeit noch vorhanden, wenn auch sehr verlangsamt. Im Übrigen ist die Reizbarkeit der Muskeln

eine viel geringere geworden. In der darauf folgenden Nacht ist der Frosch gestorben. Die Sektion ergiebt makroskopisch im Magen eine blutigrote Stelle in der Schleimhaut und an mehreren Stellen Blutaustritte, mikroskopisch ist Alles normal.

Ergebnis: Bei Fröschen bewirkten fünf Centigramm von salzsaurem Morphoxyessigsäureäthyster unter tetanischen Erscheinungen den Tod.

Versuch II.

Ein Frosch erhält 1 ccm = 0,01 g salzsauren Morphoxyessigsäureäthylester. Nach drei Stunden stellen sich tetanische Muskelzuckungen ein. Am nächsten Tage zeigt der Frosch gar keine Vergiftungssymptome mehr. Er erhält nun $^1/_2$ ccm = 0,005 g unserer Substanz, was ohne jede Wirkung auf ihn bleibt. Am nächsten Tage erhält er 2 ccm = 0,02 g unseres Giftes. Nach einer halben Stunde erträgt er Rückenlage und reagiert auf Reize durch starke Muskelzuckungen, ja es treten sogar heftige Zuckungen ohne jeden äusseren Reiz auf. Im Verlauf einer weiteren Stunde werden diese Zuckungen immer schwächer und schwerer auszulösen. In der nächsten Nacht ist der Frosch gestorben. Die Sektion ergiebt nichts Pathologisches.

Ergebnis: Bei Fröschen haben fünf Milligramm des salzsauren Morphoxyessigsäureäthylesters gar keine Wirkung; ein Centigramm bedingt tetanische Erscheinungen, ohne den Tod herbeizuführen; zwei Centigramm sind tötlich.

Versuch III.

Ein Frosch erhält 1 ccm = 0,02 g salzsauren Morphoxyessigsäureäthylester. Das Resultat ist genau dasselbe wie in Versuch II. Herzthätigkeit und Atmung sind normal. Nach Abschneidung des Kopfes reagiert er in derselben Weise, ein Beweis, dass unser Gift seine Wirkung nicht auf das Gehirn allein, sondern auf Gehirn und Rückenmark zugleich oder vielleicht nur auf das Rückenmark allein ausübt.

Versuch IV.

Ein Frosch erhält dieselbe Dosis wie in Versuch I, also 5 Centigramm, mit demselben Erfolge. Die Zuckungen treten bei den geringsten äusseren Reizen auf, wie z. B. bei lautem Sprechen und Händeklatschen. Sie werden allmählich immer schwächer, bei Eröffnung der Brusthöhle schlägt das Herz aber noch kräftig, wenn auch verlangsamt. Am nächsten Tage reagiert der Frosch wieder viel stärker, stirbt jedoch in der folgenden Nacht. Aus diesem Versuch erkennt man, dass unser Gift zunächst eine Reizung des Centralnervensystems bewirkt, dann eine Lähmung und dann wieder eine Reizung.

Versuch V.

Der Versuch betrifft ein Kaninchen; es erhält 0,01 g salzsauren Morphoxyessigsäureäthylester ohne jedes Resultat. Zwei Tage darauf erhält es fünfundzwanzig Milligramm. Nach fünf Minuten bereits bekommt es Anfälle von Tetanus und Opisthotonus, die ungefähr

fünfzehn Minuten währen, worauf, der Tod eintritt. Die Sektion ergiebt makroskopisch nichts. Mikroskopischer Befund: In den Sammelröhren der Niere finden sich zahlreiche, meist homogene Cylinder, denen nur vereinzelt zellige Elemente beziehungsweise Kerne beigemischt sind. In den gewundenen Kanälen sind Cylinder nicht nachweisbar, auch die Glomeruli und deren Kapseln sind durchweg frei und unverändert. In der Leber sind grössere Veränderungen nicht nachweisbar, nur sind die Kerne der Leberzellen zum Teil nicht mehr von normaler Grösse und Struktur, sondern im Untergang begriffen.

Ergebnis: Für Kaninchen sind fünfundzwanzig Milligr. des salzsauren Morphoxyessigsäureäthylesters unter tetanischen Erscheinungen tödlich. Gleichzeitig kommt es zu Nierenveränderungen.

Zusammenfassung: Die Wirkung des salzsauren Morphoxyessigsäureäthylesters auf den Organismus besteht ebenso wie die des morphoxyessigsauren Natrons in Steigerung der Reflexerregbarkeit und dadurch hervorgerufenen Tetanus, aber in viel stärkerem Grade; es ist der Äthylester der Morphoxyessigsäure viel giftiger als das oben beschriebene Natriumsalz.

V.

Über salzsaures Methylphenmorpholin.

Diese Substanz wurde uns gütigst von Professor Störmer zur Verfügung gestellt. Betreffs des Chemischen verweise ich auf seine Publikationen [1].

A. Blutversuche.

I. Versuche mit Lösungen von Blut in destilliertem Wasser.

Sämmtliche Blutversuche sind mit einer Lösung des salzsauren Methylphenmorpholin in destilliertem Wasser gemacht. Die in jedem Fall neutral gemachte Giftlösung enthielt pro ccm 5 mg salzsaures Methylphenmorpholin.

[1]) R. Störmer u. H. Brockerhof: Über Nitrophenacetole und eine Synthese des 2.-Methylphenmorpholins. Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft. Jahrgang XXX. 1897, Bd. II. p. 1631.

Versuch I.

Es werden acht Gläser aufgestellt, welche je 20 ccm 1%iger wässriger Rinderblutlösung enthalten.

Glas	I.	III.	V.	VII.	erhalten
Zusatz	10,0	7,5	5,0	2,5	mg

salzsaures Methylphenmorpholin.

Nach einiger Zeit zeigt sich in Giftgläschen I, III und V ein Übergang der roten Farbe der Blutlösung in eine bräunliche Farbe. Die spektroskopische Untersuchung dieser ungefärbten Blutgiftlösung ergiebt einen Streifen in Rot, mithin ist das Oxyhämoglobin der Blutlösung in Methämoglobin umgewandelt.

Ergebnis: Bei Rinderblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Versuch II.

Ein zweiter Versuch mit wässriger Rinderblutlösung ergiebt das gleiche Resultat bei Zusatz von 10,0 und 7,5 mg salzsaurem Methylphenmorpholin. Bei Zusatz von 5,0 mg tritt zwar eine Änderung der Farbe ein, doch ist spektroskopisch Methämoglobin nicht nachzuweisen; jedenfalls aber ist als die schwächste Konzentration der Giftlösung, die eine Methämoglobinbildung bewirkt, die Konzentration von 1 : 4000 festzuhalten, wie sie im vorigen Versuch festgestellt ist.

Versuch III.

Versuchsreihe mit wässriger Kaninchenblutlösung, wovon ebenfalls zwei Versuche zu verschiedener Zeit

und mit dem Blut zweier verschiedener Kaninchen angestellt wurden. Im ersten Falle wurde bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mg salzsauren Methylphenmorpholin in geringer Weise die Farbe der Blutlösung umgewandelt, spektroskopisch jedoch war nichts nachzuweisen. Im zweiten Falle war bei Zusatz von 20,0 mg spektroskopisch Methämoglobin nachzuweisen, bei Zusatz von 10,0 mg auch noch, aber sehr undeutlich, und bei Zusatz von 5,0 trat gar keine Wirkung des Giftes mehr ein. Die Zusammenstellung der Ergebnisse beider Versuche ergiebt, dass bei Zusatz von starken Dosen unseres Giftes nachweisbar Methämoglobin gebildet wird, dass bei schwächeren Dosen die Bildung von Methämoglobin zwar nicht nachzuweisen ist, wohl aber eine Umwandlung des Oxyhämoglobin. Wie aus dem später folgenden Versuch mit der Kaninchenblutkochsalzlösung zu ersehen ist, kann dieser umgewandelte Blutfarbstoff aber nichts anderes als Methämoglobin sein.

Ergebnis: Bei Kaninchenblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Versuch IV.

Versuchsreihe mit wässriger Hundeblutlösung. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mg salzsauren Methylphenmorpholin entsteht im Gegensatz zur roten Farbe der Blutlösung eine etwas braunrote Verfärbung der Flüssigkeit in den Giftgläschen, doch ist spektrokopisch veränderter Blutfarbstoff nicht nachzuweisen. Auf Grund derselben Erwägungen wie im vorigen Versuch ist

anzunehmen, dass dieser Farbstoff Methämoglobin ist.

Ergebnis: Bei Hundeblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Versuch V.

Versuchsreihe mit wässriger Schweineblutlösung. Genau wie in den vorigen Versuchen bei gleichem Zusatz zeigt sich wohl eine Änderung in der Farbe, doch ist Methämoglobin offenbar nur in so geringer Menge gebildet, dass es sich nicht nachweisen lässt.

Ergebnis: Bei Schweineblut-Lösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000. Vielleicht, so glaubte ich, ist die undeutliche, nicht nachweisbare Bildung von Methämoglobin daraus zu erklären, dass bei allen diesen Versuchen recht altes Blut verwendet wurde.

Der nächste Versuch wird angestellt mit dem Blut von einem Meerschweinchen, das wochenlang mit einem Silberpräparat subkutan vergiftet und dann getötet ist. Es ergiebt sich hierbei, obwohl die Giftauflösung normal scheint, kein Resultat.

Einige weitere Versuche, die mit dem Blut von verschiedenen Tieren angestellt wurden, ergaben jedoch, auch bei Zusatz von sehr grossen Dosen unseres Giftes jetzt gar kein Resultat mehr, weil, wie sich herausstellte, die Giftauflösung schon einige Tage alt war. Dass etwa nicht das Blut dieser Tiere gegen unser Gift

immun ist, erhellt daraus, dass später angestellte Versuche mit dem Blut derselben Tiere Resultate ergaben, sobald die Giftauflösung einigermassen frisch war. Die methämoglobinbildende Wirkung unseres Giftes, des salzsauren Methylphenmorpholin, geht also zum grossen Teil oder völlig verloren, sobald die Giftauflösung einige Zeit dem Licht und der Luft ausgesetzt war, wobei vermutlich eine Oxydation stattgefunden haben dürfte.

Versuch VI.

Versuchsreihe mit wässriger Taubenblutlösung. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mg frischem salzsaurem Methylphenmorpholin wird das Oxyhämoglobin der roten Blutkörperchen in Methämoglobin umgewandelt, was spektroskopisch nachzuweisen ist. Bei Zusatz von 2,5 mg tritt keine Wirkung mehr ein.

Ein zweiter Versuch mit dem Blut einer andern Taube ergiebt genau dasselbe Resultat.

Ergebnis: Bei Taubenblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Versuch VII.

Versuchsreihe mit wässriger Fischblutlösung. Bei Zusatz von 10,0, 7,5, 5,0, 2,5 und 1,0 mg salzsaurem Methylphenmorpholin wird die hellrötliche Farbe der Blutlösung in eine hellgelbe Farbe umgewandelt. Im Spektrum dieser Flüssigkeit sind die Streifen des Oxyhämoglobin verschwunden und keine neuen Streifen aufgetreten. Bei Zusatz von 0,5 mg tritt keine Wirkung

des Giftes mehr ein. Ergebnis: Bei Fischblutlösung macht unser Gift das Oxyhämoglobin der roten Blutkörperchen verschwinden bei einer Konzentration von 1 : 20 000. In Wahrheit geht es wohl in Methämoglobin über, nur liess sich dieses der grossen Verdünnung wegen nicht nachweisen.

Versuch VIII.

Versuchsreihe mit wässriger Froschblutlösung. Bei Zusatz von 10,0, 5,0 und 2,5 mg salzsaurem Methylphenmorpholin findet sich nach 24 Stunden ein gelblich brauner Niederschlag in den Giftgläschen gegen einen roten in den Kontrollgläschen. Im Spektrum der umgeschüttelten Blutgiftlösung sind die Streifen des Oxyhämoglobin verschwunden, aber keine neuen aufgetreten.

Ergebnis: Bei Froschblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 8000.

Versuch IX.

Versuchsreihe mit wässriger Hühnerblutlösung. Beim Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mg salzsaurem Methylphenmorpholin wird die rote Farbe der Blutlösung in eine gelbbraune umgewandelt. Spektroskopisch ist nachzuweisen, dass die Streifen des Oxyhämoglobin verschwunden, aber keine neuen aufgetreten sind.

Ergebnis: Bei Hühnerblutlösung Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Zusammenfassung: Die Wirkung des salzsauren Methylphenmorpholin auf defibriniertes in destilliertem Wasser gelöstes Blut besteht in Bildung von Methämoglobin, wofern ein frisch dargestelltes oder wenigstens ein frisch gelöstes Präparat verwendet wird. Alte Lösungen wirken viel weniger oder gar nicht.

II. Versuche mit Blutkochsalzmischungen.

Benutzt wurde ein Gemisch aus 1% Blut und 99% physiologischer (75%iger) Kochsalzlösung.

Versuch I.

Es werden 8 Gläser aufgestellt, welche je 20 ccm 1%iger Schweineblutkochsalzlösung enthalten

Glas	I.	III.	V.	VII.	erhalten
Zusatz	10,0	7,5	5,0	2,5	mg salzsaures

Methylphenmorpholin um 5 h 17 m.

5 h 25 m. In Giftgläschen I, III, V macht sich eine Auflösung der roten Blutkörperchen bemerkbar, indem die Deckfarbe in eine Lackfarbe übergeht; zugleich zeigt sich in Giftgläschen I und III ein Übergang der roten Farbe der Blutlösung in eine braune Farbe.

5 h 40 m. In Giftgläschen I und III alle roten Blutkörperchen aufgelöst, in V zum grossen Teil, in VII gar nicht.

Nach 24 Stunden: In Giftgläschen I und III alle roten Blutkörperchen aufgelöst, in V zum grossen Teil, in VII ein ganz geringer Teil, ausserdem in I, III und V

eine deutliche braune Farbe der Lösung im Gegensatz zu der roten Farbe der Blutlösung.

Das spektroskopische Bild der Blutlösung zeigt zwei Streifen im Grün, also das Spektrum des Oxyhämoglobin, das der braungefärbten Blutgiftlösung einen ganz undeutlichen Streifen im Rot, was auf die Anwesenheit von Methämoglobin deutet. Ausserdem färbt sich die Blutgiftlösung bei Zusatz von einem Tropfen kohlensauren Natron wieder rot wie normales Blut, was ebenfalls das Vorhandensein von Methämoglobin beweist.

Ergebnis: Auflösung der roten Blutkörperchen teilweise bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 2665
» » » » » » 1 : 8000
Bei Schweineblut vollständige Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000.

Versuch II.

Gleiche Versuchsreihe mit dem Blut einer wilden Ente. Bei Zusatz von 10,0 und 7,5 mg salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und die rote Farbe der Blutlösung in eine braune umgewandelt, ebenso ist das Stroma braun gefärbt. Bei Zusatz von 5,0 mg wird ein Teil der roten Blutkörperchen aufgelöst, bei Zusatz von 2,5 mg auch noch, aber ausserordentlich wenig.

Im Spektrum der braunen Blutgiftlösung sieht man einen ganz schmalen Streifen im Rot, also ist Methämoglobin gebildet.

Ergebnis: Bei Entenblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des

Giftes von 1 : 2665; teilweise Auflösung bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 8000 und Bildung von Methämoglobin.

Versuch III.

Gleiche Versuchsreihe mit dem Blut von einem Meerschweinchen. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mg salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und die rote Farbe der Blutlösung in eine braune umgewandelt, welche spektroskopisch einen ganz schmalen Streifen im Rot zeigt und damit das Vorhandensein von Methämoglobin beweist. Bei Zusatz von 2,5 mg tritt keine Wirkung des Giftes mehr ein.

Ergebnis: Bei Meerschweinchenblut Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin.

Versuch IV.

Gleiche Versuchsreihe mit dem Blut eines gesunden Menschen. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mg salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und zwar beginnt die Auflösung sich schon nach fünf Minuten zu zeigen und die rote Farbe der Blutlösung infolge der Einwirkung des Giftes in eine braunrote bis braune umgewandelt. Das Spektrum der braun gefärbten Giftlösung zeigt einen schmalen Streifen im Rot, also ist hier Methämoglobin gebildet. Bei Zusatz von 2,5 mg ist das Gift ohne jede Wirkung auf die Blutlösung.

Ergebnis: Bei Menschenblut Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin.

Versuch V.

Gleiche Versuchsreihe mit dem Blut von mehreren Fröschen. Bei Zusatz von 10,0 und 5,0 mg salzs. Methylphenmorpholin werden die roten Blutkörperchen aufgelöst. Der in den Giftgläschen entstandene Niederschlag ist gelblich braun, auch bei Zusatz von 2,5 mg, gegen den roten in den Kontrollgläschen. Spektroskopisch ist nachzuweisen, dass die Streifen des Oxyhämoglobin verschwunden, aber keine neuen aufgetreten sind. Wie schon oben erwähnt wird wohl auch hier Methämoglobin gebildet worden sein, nur war seine Menge zu gering, um einen Absorptionsstreifen zu liefern. Methämoglobin ist nämlich nur in einer etwas concentrierteren Lösung bequem nachweisbar.

Ergebnis: Bei Froschblut Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 8000.

Einige weitere Versuche, die mit dem Blut von verschiedenen Tieren angestellt wurden, ergaben, auch bei Zusatz von sehr grossen Dosen unseres Giftes, gar kein Resultat, weil, wie sich herausstellte, die Giftauflösung schon einige Tage alt war und dadurch, wie schon oben erwähnt, die Wirkung des Giftes verloren geht.

Versuch VI.

Aufstellung von Gläsern mit Rinderblutkochsalzlösung. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mg frischem salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und das Oxyhämoglobin in Methämoglobin umgewandelt, was spektroskopisch durch einen Streifen im Rot nachzuweisen ist. Bei Zusatz von 2,5 mg wird nur ein sehr kleiner Prozentsatz der roten Blutkörperchen aufgelöst und gar kein Methämoglobin gebildet.

Ergebnis: Bei Rinderblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin, teilweise Auflösung bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 8000.

Versuch VI.

a) Ein weiterer Versuch mit Rinderblut ergiebt folgendes Resultat:

Bei Zusatz von 20,0 mg salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und Methämoglobin gebildet, was aus dem Spektrum der Giftblutlösung zu erkennen ist. Bei Zusatz von 10,0 mg wird in diesem Falle nur ein Teil der roten Blutkörperchen aufgelöst und kein Methämoglobin gebildet.

b) Der nächste Versuch wird angestellt mit dem Blut von Meerschweinchen. Das Resultat ist vollständig negativ.

Das teilweise negative Resultat dieser Versuche mit Rinderblut und Meerschweinchenblut im Gegensatz zu den vorigen Versuchen spricht wiederum für unsere Annahme, dass unser Gift nach einiger Zeit seine Wirkung auf Blut, bestehend in Auflösung der roten Blutkörperchen und Methämoglobinbildung, teilweise oder völlig verliert.

Versuch VII.

Gleiche Versuchsreihe mit Taubenblutkochsalzgemisch. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mg salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und die rote Farbe der Blutlösung in eine gelbbraune umgewandelt. Das spektroskopische Bild der umgewandelten Lösung zeigt, dass die Streifen des Oxyhämoglobin verschwunden und keine neuen aufgetreten sind. Bei Zusatz von 2,5 mg hat unser Gift keine Wirkung mehr auf Taubenblut.

Ergebnis: Bei Taubenblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin.

Ein ganz merkwürdiges Resultat erhielt ich, als ich salzsaures Methylphenmorpholin auf das Blut der Taube, die subcutan chronisch mit unserer Substanz vergiftet und dann getötet war, einwirken liess. Ich fand nämlich bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mg unseres Giftes nach einem Zeitraum von fünf Stunden die roten Blutkörperchen nicht aufgelöst, sondern als Klumpen zusammengeballt am Boden der Gläschen liegend. Beim Filtrieren der umgeschüttelten Flüssigkeit bleibt

auf dem Filter ein dunkelbraunroter Niederschlag zurück, der mit destilliertem Wasser eine rote Flüssigkeit als Filtrat ergiebt. Diese letztere enthält auf Grund der spektroskopischen Untersuchung Oxyhämoglobin und Methämoglobin, letzteres in geringerem Grade als ersteres. Bei Zusatz von 2,5 mg bleibt das Gift ohne sichtbare Wirkung auf die Blutlösung.

Ergebnis: Beim Blut einer Taube, die längere Zeit subcutan mit salzsaurem Methylphenmorpholin vergiftet ist, Agglutination der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin. Offenbar hatte im Blute Bildung einer antihämolytisch wirkenden Substanz stattgefunden.

Versuch VIII.

Versuchsreihe mit Kaninchenblutkochsalzmischung. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mg salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst und die rote Farbe der Blutlösung in eine hellgelbbraune umgewandelt. Spektroskopisch ist in der Giftblutlösung Methämoglobin nachzuweisen. Bei Zusatz von 2,5 mg werden auch noch rote Blutkörperchen aufgelöst, aber nur ausserordentlich wenige.

Ergebnis: Bei Kaninchenblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration von 1 : 4000 und Methämoglobinbildung, teilweise Auflösung bei einer Konzentration von 1 : 8000.

Versuch IX.

Versuchsreihe mit Hundeblutkochsalzmischung. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mg salzsaurem Methylphen-

morpholin, (u. zwar diente als Zusatz absichtlich eine Lösung, die schon einige Tage alt war) wird kein Resultat erzielt in einem Zeitraum von 24 Stunden. Dann werden nochmals zu jedem Giftgläschen je 10,0 mg zugefügt, worauf ein Teil der roten Blutkörperchen aufgelöst und die rote Farbe der Blutlösung in eine dunkelbraune Farbe umgewandelt wird. Das Spektrum dieser dunkelbraunen Flüssigkeit zeigt einen Streifen im Rot, also ist Methämoglobin gebildet. Bei Zusatz von 12,5 mg entsteht ebenfalls Methämoglobin, aber die Auflösung der roten Blutkörperchen ist eine ausserordentlich geringe.

Ergebnis: Bei Hundeblut teilweise Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 1600 und Bildung von Methämoglobin.

Versuch X.

Versuchsreihe mit Katzenblutkochsalzmischung. Bei Zusatz von 20,0 mg salzsaurem Methylphenmorpholin werden alle roten Blutkörperchen aufgelöst, bei Zusatz von 10,0 mg ein grosser Teil, bei Zusatz von 5,0 mg gar keine mehr, dagegen wird noch bei Zusatz von 2,5 mg Methämoglobin gebildet, wenn auch sehr wenig und spektroskopisch nur ganz undeutlich nachweisbar.

Ergebnis: Bei Katzenblut vollständige Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 1000, teilweise bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 2000 und Bildung von Methämoglobin bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 8000.

Versuch XI.

Versuchsreihe mit Fischblutkochsalzmischung. Bei Zusatz von 10,0, 7,5, 5,0 uud 2,5 mg salzsaurem Methylphenmorpholin ist schon im Verlauf von 15 Minuten die hellrötliche Farbe der Blutlösung in eine ganz hellgelbe, fast farblose umgewandelt. Gleichzeitig hat sich ein brauner Bodensatz niedergeschlagen, der mit destilliertem Wasser eine gelbe Flüssigkeit entstehen lässt. Die spektroskopische Untersuchung dieser Flüssigkeit ergiebt, dass die Streifen des Oxyhämoglobins verschwunden, aber keine neuen Spektralstreifen aufgetreten sind. Bei Zusatz von 1,0 mg erhält man dasselbe Resultat, wenn auch erst nach längerer Zeit. Bei Zusatz von 0,5 und 0,25 mg zeigt sich die Wirkung des Giftes darin, dass sich kein Bodensatz von niederfallenden intakten roten Blutkörperchen bildet, wie in den Kontrollgläschen.

Ergebnis: Bei Fischblut macht saures Methylphenmorpholin das Oxyhämoglobin der roten Blutkörperchen scheinbar verschwinden bei einer Konzentration von 1 : 20000.

Versuch XII.

Gleiche Versuchsreihe mit Hühnerblutkochsalzmischung. Bei Zusatz von 10,0, 7,5 und 5,0 mg salzsaurem Methylphenmorpholin wird ein Teil der roten Blutkörperchen aufgelöst und die rote Blutlösung in in eine gelbbraune umgewandelt, in der, spektroskopisch nachgewiesen, Methämoglobin enthalten ist. Bei Zusatz von 2,5 mg zeigt sich keine Wirkung mehr.

Ergebnis: Bei Hühnerblut teilweise Auflösung der roten Blutkörperchen bei einer Konzentration von 1 : 4000 und Bildung von Methämoglobin.

Zusammenfassung: Die Wirkung des salzsauren Methylphenmorpholin auf Blutkochsalzlösungen besteht in Auflösung der roten Blutkörperchen und Bildung von Methämoglobin aus dem gelösten Oxyhämoglobin. Alt gewordene Lösungen des Giftes verlieren ihre Wirkung auf Blutkörperchen wie auf Blutlösungen. Länger dauernde Vergiftung von Tieren mit unserem Gift scheint im Blute dieser Tiere Bildung eines antihämolytisch wirkenden Schutzstoffes zu veranlassen.

Ziehen wir zum Vergleich eine Tabelle heran, die einige Giftstoffe enthält, welche rote Blutkörperchen auflösen, so ist unsere Substanz in folgender Weise einzureihen:

Tabelle der Auflösung des mit physiologischer Kochsalzlösung 100 fach verdünnten Rinderblutes durch einige Agentien.

Name der Substanz	Völlige Auflösung der roten Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Konzentration des Giftes von	Teilweise Auflösung der roten Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Konzentration des Giftes von	Nach welchem Beobachter
Sarsasaponin	1 : 125 000	1 : 350 000	Schulz
Parillin	1 : 100 000	1 : 350 000	Schulz
Cyclamin	1 : 100 000	1 : 285 000	Tufanow
Digitoneïn	1 : 100 000	1 : 125 000	Kruskal
Digitonin	1 : 80 000	1 : 100 000	Kruskal
Yuccasaponin	1 : 75 000	1 : 100 000	Kruskal
Amor. Smilasaponin Merck	1 : 50 000	1 : 70 000	Kruskal
» » »	1 : 50 000	1 : 75 000	Schulz
Herniariasaponin	1 : 40 000		Kobert
Kryst. Smilasaponin Merck	1 : 30 000	1 : 35 000	Kruskal
Levant. Sapotoxin	1 : 20 000	1 : 50 000	Kruskal
Agrostemmasapotoxin	1 : 15 000	1 : 30 000	Kruskal
Sapindussapotoxin	1 : 14 000	1 : 25 000	Kobert
Senegin	1 : 12 000	1 : 32 000	Atlas
Quillajasapotoxin	1 : 10 000	1 : 150 000	Kobert
Solanin	1 : 8300	1 : 120 000	Kobert
Quillajasaures Natron	1 : 8000	1 : 100 000	Kobert
Ricinussolvin	1 : 5000	1 : 8000	Kobert
Saporubrin	1 : 4000	—	v. Schulz
Salzs. Methylphenmorphol.	**1 : 4000**	**1 : 8000**	**Becker**
Jodcyan	1 : 5000	1 : 80 000	Goldfarb
	1 : 2500	1 : 5000	Kobert
Chamärilin	1 : 700	1 : 800	Kruskal
Chenocholsaures Natron	1 : 700	1 : 1500	Rywosch
Taurochols. Natron	1 : 600	–	Rywosch
Choloidins. Natron	1 : 500	–	Rywosch
Cholsaures Natron	1 : 200	—	Rywosch
Hyochols. Natron	1 : 200	–	Rywosch
Kohlens. Natron	1 : 70	1 : 150	Kobert
Glykochols. Natron	1 : 50	—	Rywosch
Chloralhydrat	1 : 20	1 : 25	Kruskal
Aether	1 : 13	—	Tufanow

Fassen wir die völlige und teilweise Auflösung der roten Blutkörperchen und die Bildung von Methämoglobin in eine Tabelle zusammen, so sind die verschiedenen Blutarten in folgender Weise der Reihe nach zu ordnen.

Tabelle der Auflösung und Methämoglobinbildung verschiedener mit physiologischer Kochsalzlösung 100fach verdünnter Blutarten durch salzsaures Methylphenmorpholin.

Name der Blutart	Völlige Auflösung der roten Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Konzentration des Giftes von	Teilweise Auflösung der roten Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Konzentration des Giftes von	Bildung von Methämoglobin erfolgt noch bei einer Konzentrat. d. Giftes von
Fischblut	1 : 20 000	—	1 : 20 000
Froschblut	1 : 4000	—	1 : 8000
Taubenblut	1 : 4000	—	1 : 4000
Hühnerblut	1 : 4000	—	1 : 4000
Meerschweinchenblut	1 : 4000	—	1 : 4000
Kaninchenblut	1 : 4000	1 : 8000	1 : 4000
Rinderblut	1 : 4000	1 : 8000	1 : 4000
Menschenblut	1 : 4000	—	1 : 4000
Entenblut	1 : 2665	1 : 8000	1 : 4000
Schweineblut	1 : 2665	1 : 8000	1 : 4000
Katzenblut	1 : 1000	1 : 2000	1 : 8000
Hundeblut	—	1 : 1600	1 : 1600

B. Tierversuche.

Versuch I.

Ein Frosch erhält 2 ccm = 10 mg salzsaures Methylphenmorpholin. Nach 15 Minuten erträgt der Frosch Rückenlage; der nach drei Stunden aufgefangene

Harn ist ganz farblos. Nach 24 Stunden findet sich auf dem Teller eine rötliche Flüssigkeit, die trotz Zusatz von einem Tropfen Schwefelammonium und nachherigem Schütteln mit Luft keine Spektralstreifen ergiebt. Darauf erhält der Frosch wieder 2 ccm = 10 mg und nach zwei Tagen, während deren er gesund bleibt, nochmals 2 ccm = 10 mg. Am nächsten Tage wird der Frosch geschlachtet; makroskopisch ist nichts zu finden, es werden Leber und Nieren eingelegt.

Mikroskopischer Befund: Die Leber ist sehr hyperämisch; in mehreren Gallengängen u. z. in solchen, die ziemlich dick und mit Epithel ausgekleidet sind, finden sich typische Gallengangscylinder, die den Harncylindern nicht unähnlich sind und zum Teil Epithelien einschliessen.

In der Niere finden sich neben hyalinen Cylindern auch solche, die Epithelien einschliessen.

Ergebnis: Für Frösche ist eine Dosis von 10 mg nicht tötlich, doch bewirkt das Gift anatomische Veränderungen im Organismus, bestehend in Hyperämie der Leber und Bildung von Cylindern in der Niere.

Versuch II.

Ein Frosch erhält 1 ccm = 5 mg salzsaures Methylphenmorpholin. Nach 25 Minuten erträgt der Frosch Rückenlage; nach 19 Stunden findet sich auf dem Teller eine rötliche Flüssigkeit, die keine Spektralstreifen ergiebt. Beim Auspressen lässt der Frosch einen grünlichen Tropfen Harn. Der Frosch erhält zum zweiten Male 1 ccm = 5 mg, worauf er bereits nach 8 Minuten Rückenlage erträgt. Nach zwei Tagen erhält

er wieder 5 mg und wird dann am nächsten Tage geschlachtet. Die Sektion ergiebt makroskopisch nichts, es werden Leberstückchen eingelegt.

Mikroskopischer Befund: In der Leber sieht man Herde u. z. recht ausgedehnte, in denen die Kerne zu homogenen Klümpchen werden und allmählich an Grösse einbüssen. Manchmal gelingt es Herde in dem Stadium zu finden wo nur noch ein allgemeiner Detritus übrig geblieben ist.

Ergebnis: Eine Dosis von 5 mg bewirkt bei Fröschen Untergang von Lebergeweben, ohne den Tod herbeizuführen.

Versuch III.

Ein Frosch erhält 4 ccm = 20 mg salzsaures Methylphenmorpholin. Nach 12 Minuten erträgt er Rückenlage; nach 19 Stunden findet sich auf dem Teller eine rötliche Flüssigkeit; beim Auspressen erhält man einen grünen Tropfen Harn. Der Frosch erhält nochmals 20 mg und stirbt nach ca. 36 Stunden. Bei der Sektion ist makroskopisch nichts Abnormes zu finden, es werden Leber und Nieren eingelegt.

Mikroskopischer Befund: In der Leber sieht man an einigen Stellen beginnenden Kernschwund. In den Nieren finden sich vereinzelte Cylinder, aber in jedem Schnitt; die Glomeruli sind sämmtlich frei.

Ergebnis: Eine Dosis von 20 mg ist für Frösche tötlich; die pathologisch-anatomischen Befunde sind Untergang von Lebergeweben und Bildung von Harncylindern.

Versuch IV.

Ein Frosch erhält 4 ccm = 20 mg salzsaures Methylphenmorpholin, nach zwei Tagen eine nochmalige Dosis von 20 mg. Nach weitern zwei Tagen werden ihm mehrere ccm Harn ausgedrückt; derselbe ist, obwohl sehr reichlich, von hell gelbbrauner Farbe, ergiebt jedoch keine Methämoglobinreaktion.

Ausserdem werden aus dem Rücken mehrere ccm einer anscheinend stark bluthaltigen homogenen Flüssigkeit herausgepresst, dieselbe wird centrifugiert. Es bilden sich dabei zwei scharf getrennte Schichten, die obere ganz klar und hell gelbbraun, die untere dunkelbraunrot. Bei der mikroskopischen Untersuchung der unteren Schicht findet man unveränderte Blutkörperchen mit deutlicher wesentlicher Vermehrung der Leucocyten. Die obere Schicht ist fast in toto durch Fibrinbildung erstarrt; sie wird zerrieben, eingedunstet und dann mit Alkohol ausgezogen.

Nach nochmaliger Eindunstung des alkoholischen Auszuges wird die Reaktion mit dem Marquis'schen Reagenz versucht aber ohne Erfolg, vielleicht weil der Rückstand zuviel Verunreinigungen enthält.

Nach weitern zwei Tagen ist der Frosch gestorben. Bei der Sektion findet man eine ikterische, gelbbraune Verfärbung der Leber, sonst makroskopisch nichts; es werden Leber und Nieren eingelegt.

Mikroskopischer Befund: In der Leber finden sich zahlreiche Herde, welche so klein sind, dass bei starker Vergrösserung mehrere in einem Gesichtsfeld

zu sehen sind. In diesen Herden sind die Zellen und deren Kerne teils ganz destruiert teils im Zerfall begriffen. Neben den ganz degenerierten Herden sieht man solche, wo sich sogenannte vacuoläre Degeneration findet.

Die Niere des Frosches zeigt sowohl im Längsschnitt als im Querschnitt der gewundenen Harnkanälchen Cylinder. Dieselben bestehen aus einer homogenen, sich schwach färbenden Grundsubstanz und sind mit Vacuolen durchsetzt. Es ist möglich, dass ein Teil dieser scheinbaren Vacuolen auf Fett beruht, welches durch das Härtungsmaterial ausgezogen ist. Man kann diese Cylinder auch in den Hauptsammelröhren nachweisen, sie reichen bis ins Nierenbecken. Weiter finden sich auch in den allerengsten Kanälen, die wohl den Henle'schen Schleifen entsprechen, ganz besonders reichlich Cylinder.

Ergebnis: Dasselbe wie in Versuch III.

Versuch V.

Der Versuch betrifft eine Taube, die nacheinander folgende Dosen von salzsaurem Methylphenmorpholin erhält:

Am	12.	erhält	sie	10	mg
»	13.	»	»	20	»
»	14.	»	»	20	»
»	15.	»	»	20	»
»	16.	»	»	20	»
»	18.	»	»	40	»
»	19.	»	»	100	»

Nach dieser letzten Dosis bekommt sie Krämpfe u. z. hauptsächlich Zuckungen in der Nackenmuskulatur, die aber bald vorübergehen.

Am 20. wird sie geschlachtet; makroskopisch sind keinerlei Veränderungen zu finden, es werden Leber und Nieren eingelegt.

Mikroskopischer Befund: Wenn man mit schwacher Vergrösserung die Leber durchmustert, nimmt man Stellen wahr, die durchlöchert erscheinen. Bei starker Vergrösserung erkennt man, dass es sich um vacuoläre Degeneration handelt.

Die Niere ist normal.

Ergebnis: Bei Tauben bewirkt eine successive Steigerung der Dosen unseres Giftes bis zu einem Decigramm Untergang von Lebergewebe, ohne den Tod herbeizuführen.

Versuch VI.

Der Versuch betrifft ein Meerschweinchen, welches folgende Dosen von salzsaurem Methylphenmorpholin erhält:

Am 19. erhält es 10 mg.
» 20. » » 15 »
» 21. » » 20 »
» 22. » » 25 »
» 23. » » 25 »
» 25. » » 25 »
» 26. » » 35 »

Das Tier macht nach allen diesen Dosen keinen kranken Eindruck, ist aber in der Nacht vom 28. zum 29.

gestorben. Die Sektion ergiebt makroskopisch nichts; es werden Leber, Milz und Nieren eingelegt.

Mikroskopischer Befund: Die beiden Präparate der Milz lassen nichts erkennen, was auf stärkere Hämoglobinzersetzung deuten könnte. Man findet allerdings hier Körnchen und Schollen, welche Eisen enthalten und als Reste zersetzter Blutkörperchen anzusehen sind. (Hämosiderin.) Bis zum gewissen Grade ist dieser Befund jedoch beim Meerschweinchen normal.

In der Leber ist nichts zu finden, was auf Blutzersetzung schliessen liesse.

In der Niere findet man in vielen geraden Kanälchen, wo dieselben im Längsschnitt getroffen sind, lange Cylinder, welche oft bei starker Vergrösserung ein halbes Gesichtsfeld durchlaufen. Dieselben sind bei dem Prozess des Härtens geschrumpft und füllen das Lumen des Kanals nicht mehr vollständig aus; grade deshalb aber sind sie deutlicher zu erkennen. Es sind sogenannte hyaline oder Fibrincylinder, d. h. sie haben keine Struktur und nehmen Farbstoffe nur schwach auf. Epitheliale Beimengungen konnte ich bei ihnen nicht wahrnehmen. Das Lumen mancher Sammelröhren ist durch solche Massen ganz oder teilweise ausgefüllt. Es ist nach diesem Befunde kein Zweifel, dass das Tier auch in vita solche entleert hat.

Die meisten Glomeruli sind frei, ihr Kapselraum ist leer; nur bei einzelnen Glomerulis haben Blutaustritte stattgefunden, welche den ganzen Kapselraum ausfüllen. Die Blutgefässe zwischen den Harnkanälen

sind reichlich gefüllt, doch sind Blutungen in die Harnkanäle nicht nachweisbar. Auch in den Henle'schen Schleifen sind solche Cylinder nachweisbar. An einem andern Schnitt der Niere sieht man, dass in den Henle'schen Schleifen sich nicht nur Cylinder, sondern auch Blut finden. In den weiteren Kanälen sind in diesem Stück die Cylinder nur sehr spärlich.

In vielen Präparaten ist Formalinpigment aufgetreten, was wohl zum Teil darauf zurückzuführen ist, dass das Gift das Blut zersetzt, denn in ganz normalen Organen bildet sich bei richtiger Handhabung kein Formalinpigment.

Ergebnis: Für Meerschweinchen ist eine successive Steigerung der Dosen unseres Giftes bis zu 35 Milligramm tötlich; die pathologisch-anatomischen Befunde sind Blutzersetzung in der Milz, Blutaustritte und Bildung von Harncylindern in der Niere.

Versuch VII.

Der Versuch betrifft eine Katze, welche folgende Dosen von salzsaurem Methylphenmorpholin erhält:

Am	1.	erhält sie	0,05 gr.	subcutan
»	2.	» »	0,1 »	
»	3.	» »	0,2 »	
»	4.	» »	0,25 »	
»	6.	» »	0,35 »	
»	8.	» »	0,35 »	

Der Harn der Katze wird nach einigen Tagen dunkelbraun, fast schwarz, dann wieder heller; die Untersuchung auf Bilirubin nach Hammarsten ergiebt stets

ein negatives Resultat, die Untersuchung auf Eiweiss stets ein positives, allerdings sind die Eiweissmengen nur sehr gering. Sonst ist die Katze nach allen diesen Dosen vollkommen gesund, sie wird am 10. getötet. Die Sektion ergiebt makroskopisch nichts, es werden Leber und Nieren eingelegt.

Mikroskopischer Befund: In den Nieren finden sich nur normale Verhältnisse, namentlich ist nichts vorhanden, was an vorhanden gewesene Hämoglobinurie denken liesse.

In der Leber zeigt das Protoplasma der Zellen sämtlicher Leberläppchen vacuoläre Degenerationen. Die Kerne sind zum grössern Teil erhalten und von normaler Gestalt. Ein kleinerer Teil der Kerne ist offenbar in Untergang befindlich und zeigt sich daher der betreffende Kern bedeutend verkleinert und von unregelmässiger Gestalt. Dieser Befund ist in verschiedenen Teilen der Leber nachzuweisen.

Ergebnis: Für Katzen ist eine successive Steigerung der Dosen unseres Giftes bis zu $^1/_3$ Gramm pro Tier nicht tötlich, vielmehr findet eine Gewöhnung an das Gift statt, oder vielmehr, wie die neuesten Untersuchungen von Faust sicher ergeben, »besteht keine direkte Gewöhnung der Gewebe an das Gift, sondern die immer rascher und vollständiger vor sich gehende Ausstossung des Giftes durch den Harn, hauptsächlich aber durch die Faeces bedingt das unerklärte Ausbleiben toxischer Wirkung bei steigender Giftdosis.«

Versuch VIII.

Eine Katze erhält 6 ccm = 0,3 g salzsaures Methylphenmorpholin subcutan. Nach einer Stunde zeigt sich ein deutlicher Speichelfluss, es wird mithin das Gift durch die Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle ausgeschieden, was eine abnorm starke Sekretion der Speicheldrüsen veranlasst. Ein Teil dieses Speichels wird aufgefangen, mit Alkohol versetzt und eingedunstet; die Untersuchungen nach Dragendorff, Ferdinand Meyer und mit Phosphorwolframsäure ergeben keine Reaktionen, folglich ist im Speichel kein Alkaloid enthalten.

In dem Harn, der wie normaler Katzenharn aussieht, ist spektroskopisch Blutfarbstoff nicht nachzuweisen; die Untersuchung auf Eiweiss ergiebt ein positives Resultat u. z. nach Esbach und Spiegler stark positiv die Kochprobe positiv; ferner ergiebt der von der Kochprobe filtrierte Harn mit Esbach ein negatives Resultat; mithin ist die erste Esbachprobe positiv geworden durch das im Harn enthaltene Eiweiss. Im übrigen ist die Katze völlig gesund. Sie erhält vier Tage nach der subcutanen Injektion 8 ccm = 0,4 g salzsaures Methylphenmorpholin in die vena jugularis injiciert. Am nächsten Tage scheint sie vollkommen gesund und hat gar keine, namentlich keine Excitationserscheinungen, gezeigt. Der Harn ist hellgelb, trübe, schwach alkalisch reagierend und enthält kein Eiweiss. In der übernächsten Nacht ist die Katze gestorben. Die Sektion ergiebt folgendes:

Der Pylorusteil des Magens und der erste Teil des Dünndarms sind mit Galle imbibiert, ein Zeichen,

dass in letzter Zeit abnorm viel Galle gebildet ist; die Galle selbst aus der Gallenblase ist frei von Blutfarbstoff. In der Harnblase finden sich einige Kubikcentimeter eines hellgelben, trüben Harnes. In einer der retroperitonealen Lymphdrüsen findet sich ein alter, jetzt verkalkter Herd. Die Milz ist recht gross, doch macht sie nicht gerade den Eindruck einer akuten Schwellung. Die Nieren sind ebenfalls recht gross, in der Rinde ist die für alte Katzen physiologische starke Verfettung bemerkbar, die Pulpa ist infolge der durch die Verfettung bedingten Stauung etwas blutreicher als normal. In der Leber ist makroskopisch nichts Abnormes zu finden. In der Herzmuskulatur fallen dunkle, in den Papillarmuskeln sitzende Stellen auf, welche wohl auf Blutungen beruhen können; auf dem Durchschnitt sehen dieselben braun aus. Die Lungen sind normal. Die Untersuchung der ganzen Harnmenge, welche die Katze während der ganzen Vergiftungszeit gelassen hat, ergiebt folgendes Resultat:

a) Der Harn nach der subcutanen Injektion ist, wie schon erwähnt, eiweisshaltig. Die ganze Menge wird mit Bleiacetat versetzt, um die Unreinigkeiten zu entfernen, und filtriert. Dann machte ich die Flüssigkeit alkalisch durch einen Tropfen Ammoniak und setzte Isobutylalkohol zu. Nachdem sich dieser nach dem Umschütteln wieder oben abgesetzt hat, die untere Flüssigkeit abgelassen und der Isobutylalkohol noch mit Wasser gewaschen worden ist, wird er durch ein trockenes Filter filtriert und dann eingedunstet. Die so gewonnene Substanz

wird in Wasser gelöst und auf Alkaloide untersucht: 1) Phosphorwolframsäure und Salzsäure ergeben einen voluminösen Niederschlag, 2) Phosphormolybdänsäure ebenfalls, 3) Eisenchlorid bewirkt eine tiefbraunrote Färbung, 4) die braune Lösung von rotem Blutlaugensalz und Eisenchlorid wird zu einem blauen Niederschlag in dunkelgrüner Lösung reduziert, 5) Goldchlorid bewirkt tief braunrote Färbung, 6) das Millon'sche Reagenz — salpetersaures Quecksilberoxyd und Natriumnitrit — bewirkt beim Erwärmen eine tief rotbraune Färbung. Die Anwesenheit eines dem Morphin ähnlichen Körpers war damit dargethan und zwar war offenbar unsere Substanz unverändert übergegangen.

b) Der Harn vom nächsten Tage wird mit Phosphorwolframsäure ausgefüllt und filtriert. Der Niederschlag auf dem Filter wird mit Barythydrat zersetzt, mit Alkohol extrahiert und nach Verdunsten des Alkohols in Wasser gelöst. Diese Lösung ergiebt ein positives Resultat mit Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure und mit dem Reagenz von Brouardel und Boutmy.

c) Der Harn nach der intravenösen Injektion ist, wie schon erwähnt, frei von Eiweiss. Ein Teil wird mit Alkohol gereinigt und durch Eindunsten wieder vom Alkohol befreit. Die übrige Menge des Harns wird mit Bleizucker gereinigt. Mit diesen beiden gereinigten Harnmengen ergeben positives Resultat: 1) Phosphorwolframsäure, 2) Phosphormolybdänsäure, 3) Eisenchlorid, 4) Goldchlorid, 5) Rotes Blutlaugensalz und Eisenchlorid.

d) Der bei der Sektion in der Harnblase vorgefundene Harn ergiebt ein positives Resultat mit Goldchlorid und mit rotem Blutlaugensalz und Eisenchlorid. Alle diese Reaktionen weisen nach, dass sich ein Alkaloid, offenbar unser Gift, im Harn findet; es geht daraus hervor, dass während der ganzen Zeit der Anwesenheit unseres Giftes im Organismus der Katze ein nicht unbeträchtlicher Teil desselben durch den Harn ausgeschieden ist. Bekanntlich geht vom Morphin nur ein verschwindender Bruchteil durch den Harn fort.

Mikroskopischer Befund: Leber: In den grossen Gallengängen findet sich auf den Schnitten nicht normale Galle, sondern grosse Gallengangscylinder, welche überaus reichliche, morphotische Gebilde einschliessen, die entweder Kerne zu Grunde gegangener Zellen oder Kerne des Gallengangsepithels sein können oder vielleicht auch durch Umwandlung von Blutkörperchen zu erklären sind. An einigen Stellen haben diese Kerne sich mit Farbstoffen gefärbt, können also keine roten, höchstens weisse Blutkörperchen sein. Die Leberzellen sind im Grossen und Ganzen erhalten, jedoch finden sich Inseln im Gewebe, wo sie in Auflösung begriffen sind. An manchen Stellen haben ins Lebergewebe Blutaustritte stattgefunden u. z. gerade an Stellen, wo das Gewebe in Degeneration begriffen ist. Die Milz ist normal, nur blutreicher.

Niere: Man sieht in einzelnen Kanälen nach der Papille zu Cylinder, in welche Kerne mit verbacken sind; in anderen Kanälen solche, die nur aus homogenen

Massen bestehen. In vielen Harnkanälen sieht man die Epithelien im Zustande starker Degeneration, die auch die Kerne mit befallen hat und dieselben in Chromatinbröckelchen zerfallen lässt. Auch Blutaustritte in die Lumina sind wahrnehmbar. Weiter ist in der Niere die für eine Katzenniere bis zum gewissen Grade physiologische Fettinfiltration der Rinde wahrnehmbar. Man sieht auch in der Rinde in vielen Harnkanälen einen abnormen Inhalt, namentlich auch viele »Tröpfchen« (Bostroem'sche Tropfen), sie haben etwa die Grösse von Blutkörperchen, sind rundlich und befinden sich immer in grosser Zahl bei einander, sie können auch zu Cylindern verkleben. Die Kapseln der Glomeruli sind zum grössten Teil frei, in einzelnen derselben findet sich jedoch ebenfalls Anhäufung pathologischer Massen u. z. ebenfalls in Tröpfchenform. Die Henle'schen Schleifen sind ebenfalls z. T. ausgefüllt mit Exsudat. In manchen Sammelröhren sind auch reichliche Blutmassen unter Verlust der Struktur der Blutkörperchen mit in Cylinderbildung begiffen.

Die Darmschleimhaut ist normal. Epikrise: Leber und Nieren sind schwer verändert u. z. offenbar im Zusammenhang mit primärer Alteration der Blutkörperchen und der Gefässwandungen durch ein Blutgift. Für Gefässalteration spricht das Auftreten von Blutaustritten in die Harnkanäle und in die Lebersubstanz. Für schwere Störung der Leberthätigkeit spricht ausserdem das Auftreten der kernhaltigen Gallengangscylinder und die inselförmigen Nekrosen im Lebergewebe. Für

das Auftreten schwerer Nierenalteration führe ich als Beweis an ausser den schon genannten Blutaustritten 1. das Auftreten von sogenannten Tröpfchen in den Glomeruluskapseln und in den gewundenen Kanälen, 2. die Bildung von Cylindern bis hinunter in die Sammelröhren — diese Cylinder enthalten a. Tröpfchen, b. hyaline Massen, vielleicht Fibrin, c. epitheliale Kerne, d. völlig umgewandelten Blutfarbstoff, der keine Blutkörperchen mehr erkennen lässt, 3. die Degenerationen der Nierenepithelien und deren Kerne in den gewundenen Kanälen. Im Darm ist auffallender Gallenreichtum zu notieren.

Versuch IX.

Eine Katze von $3^3/_4$ kg Gewicht erhält 1,2 gr frisch dargestelltes salzsaures Methylphenmorpholin auf einmal subcutan, erkrankt sofort typisch und stirbt nach vier Tagen unter schwerster Hämoglobinurie.

Die Sektion ergiebt folgendes: In der Blase blutig gefärbter, aber keine intakten Blutkörperchen enthaltender Harn mit schwarzem Bodensatz. Der vorher gelassene Harn ebenfalls schwarzbraun. Beide Portionen ergeben neben Methämoglobinspektrum aber auch Oxyhämoglobinspektrum. In der Niere finden sich sehr zahlreiche Methämoglobincylinder. Andere Organe werden nicht untersucht.

Einige Reaktionen von salzsaurem Methylphenmorpholin und morphoxyessigsaurem Natron.

Name des Reagens.	Salzsaures Methylphemnorpholin.	Morphoxyessigsaures Natron.
1. Phosphorwolframsäure und Salzsäure.	Voluminöser Niederschlag.	Voluminöser weisser Niederschlag.
2. Phosphormolybdänsäure und Salzsäure.	Voluminöser Niederschlag.	Voluminöser weisser Niederschlag.
3. Silicowolframsäure.	Dicker, weissflockiger Niederschlag.	Geringer, weisser, flockigerNiederschlag.
4. Dragendorff's Reagens (Kaliumwismutjodid).	Reichlicher Niederschlag.	Voluminöser, orangefarbener Niederschlag.
5. Ferd. Meyer's Reag. (Kaliumquecksilberjodid).	Geringe Trübung.	Weisser Niederschlag.
6. Millon'sches Reagens. (Salpetersaures Quecksilberoxyd u. Kaliumnitrit)	Beim Erwärmen: Tief rotbraune Farbe.	Beim Erwärmen: Hellgelbe Farbe.
7. Esbach's Reagens.	Dicker Niederschlag.	Dicker, gelber Niederschlag. Nach 24 Std. prachtvolle nadelförm. Krystalle.
8. Eisenchlorid.	Tief braunrote Farbe, dann blaugrüne Farbe und fluorescierend.	Tief braunrote Farbe.
9. Rotes Blutlaugensalz.	Dunkelbraune Farbe mit einem Stich in's Grüne.	—
10. Rot. Blutlaugensalz und Eisenchlorid.	Blauer Niederschlag in dunkelgrüner Lösung.	Schwarzgrün. Niederschlag in grüner Lösung.

Name des Reagens.	Salzsaures Methylphenmorpholin.	Morphoxyessigsaures Natron.
11. Goldchlorid.	Tief braunrote Farbe.	Flockiger, gelbbrauner Niederschlag, der bald schwarz wird.
12. Formaldehyd.	Weisslicher Niederschlag.	—
13. Jodjodkalium.	Voluminöser Niederschlag.	Voluminöser, tief braunroter Niederschlag.
14. Jodkaliumwismutjodid.	?	Voluminöser, orangefarbener Niederschlag.
15. Kaliumkadmiumjodid.	Dicker Niederschlag.	Voluminöser, gelblicher Niederschlag, später weiss.
16. Kaliumpermanganat.	Grünlich-gelber Niederschlag.	Tief braunroter, dann schwarzer Niederschlag, in hellgelber Lösung.
17. Ammoniak.	Rötlicher Niederschlag.	·
18. Wasserstoffsuperoxyd und Ammoniak.	Gelblich-braune Farbe.	·
19. Wasserstoffsuperoxyd und Schwefelsäure.	Dunkelgrüne, braune, braunrote, dann schwarzrot. Verfärbung, sehr intensiv; Alkali wirkt entfärbend.	
20. Platinchlorid.	Schwarze, dann rotbraune Verfärbung, nach starkem Verdünnen schwarzer Niederschlag in rotbrauner Lösung.	Dicker gelber Niederschlag.
21. Silbernitrat.	Weisse Fällung, aber keine Reduktion.	—
22. Kupfersulfat.	—	—

Name des Reagens.	Salzsaures Methylphenmorpholin.	Morphoxylessigsaures Natron.
23. Kaliumbichromat.	Schwarzer Niederschlag, beim Kochen etwas grünlich.	—
24. Gerbsäure.	—	Weisslicher, sich zusammenballender Niederschlag.
25. Chromsäure.	Sehr voluminöser tief rotbrauner Niederschlag, dann schwarz.	Braunrote Farbe, beim Kochen sehr dunkel werdend.
26. Bromwasser.	Tiefrote, dann blaue Farbe, sehr empfindlich	Voluminöser gelber Niederschlag, bei Verdünnung heligelb, nach 24 Std. rötlich.
27. Marquis'sches Reagens (Formalinschwefelsäure).	Intensiv rote Farbe, die sich viele Stunden hält. Spektroskopisch ist das Orange verdunkelt, das Gelb und Grün völlig ausgelöscht.	Violette Farbe. Spektroskopisch ist das Gelb und die erste Hälfte des Grün ausgelöscht.

Zusammenfassung der Ergebnisse: Das salzsaure Methylphenmorpholin besitzt keine der dem Morphium zukommenden narkotischen Wirkungen. Auf die Katze wirkt es daher auch nicht excitierend und macht bei ihr keine Pupillenerweiterung. Bei grossen Dosen tötet es unter schwerer Zersetzung des Blutes u. z. handelt es sich um Hämolyse der roten Blutkörperchen und um Methämoglobinbildung. Sekundär schliessen sich daran Degenerationen und andere Erscheinungen. Wie beim Morphium ist auch hier eine Gewöhnung an das Gift wahrnehmbar. Darin spricht sich allerdings eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Morphin aus. Im Gegensatz zu dem Morphin wird die Hauptmenge des Giftes durch den Harn aus dem Organismus ausgeschieden.

VI.

Über Amidophenanthren.

Wir haben in der Einleitung besprochen, dass im Morphinmolekül ein Phenanthrenkern steckt. Es muss daher von theoretischem Interesse sein, die Wirkung stickstoffhaltiger Phenanthrenderivate zu studieren. Im Handel giebt es diese nicht. Ich verdanke zwei derselben Herrn Docenten J. Schmidt[1] in Stuttgart, welcher dieselben kürzlich dargestellt und beschrieben hat. Ich will hier nur ganz kurz die Ergebnisse mitteilen.

Vom 9-Amidophenanthren stand mir nur ein Gramm des salzsauren Salzes zur Verfügung. Es wurde in zwei Dosen von je 0,5 gr einem Mittelhunde von 7 kg binnen 28 Stunden, in Fleisch eingewickelt, verabfolgt. Der Hund zeigte danach nicht die leisesten Beschwerden. Auch im Harn traten keine Veränderungen

[1]) Ber. d. Deutsch. Chem. Ges., Jg. 1901, p. 1641 u. 3531.

auf. Ich muss daher die genannten Mengen des 9-Amidophenanthrens als für Hunde ungiftig und überhaupt für unwirksam erklären. Vielleicht erklärt sich dies z. T. mit daraus, dass das Präparat in Wasser fast unlöslich ist. Aus diesem Grunde war mir auch die Möglichkeit benommen, Versuche mit Subkutaninjektion vorzunehmen.

Das 3-Amidophenanthren stand mir ebenfalls als salzsaures Salz zur Verfügung, welches wenigstens in warmem Wasser sich genügend löst, um mit der Lösung Versuche zu machen. Die alkoholischen Lösungen der Base zeigen prachtvolle violette Fluorescenz. Übergiesst man die Base mit kalter konzentrierter Schwefelsäure, so erhält man nach Schmidt eine grüne Lösung, die beim Erwärmen zunächst gelb, schliesslich dunkel wird. Ich fand, dass diese Reaktion besonders schön durch das Marquis'sche Reagens hervorgerufen wird. Der Schmelzpunkt dieser Base liegt auffallender Weise bei 87,5°, während die vorhin genannte isomere erst bei 136° schmilzt.

Frösche vertragen Dosen von 5 mg subcutan ohne jede Störung. Im Harn liess sich eine Substanz nachweisen, welche Alcaloidreaktionen gab. Eine Katze erhielt 20 mg subcutan. Es erfolgte weder Narkose noch die für Morphin charakteristischen Erscheinungen (Excitation, Mydriasis). Bei Verdoppelung der Dose starb sie über Nacht, nachdem sie mehrfach erbrochen hatte. Sonstige typische Erscheinungen waren auch diesmal nicht vorhanden. Die Sektion ergab starke Reizung der Magenschleimhaut.

Ein Hund von 7 kg erhielt 170 mg innerlich in Fleisch. Er bleibt zunächst $1^1/_2$ Stunden normal, dann erfolgte mehrmaliges Erbrechen sowie Übelkeit und Gewinsel, $1^1/_2$ Tage lang andauernd. Von Narkose war nichts wahrnehmbar. Der Harn gab keine deutlichen Alkaloidreaktionen.

Auf Grund dieser Versuche ist man nicht berechtigt, dem 3- und 9-Amidophenanthren irgend welche dem Morphin zukommenden Wirkungen zuzuschreiben.

Als meine Arbeit schon längst von der Fakultät genehmigt und im Druck war, erschien die interessante Arbeit von Vahlen[1] über die Beziehungen der chemischen Konstitution des Morphins zu der Wirkung desselben. Es war mir leider nicht mehr möglich auf diese Arbeit näher einzugehen.

[1]) Arch. der exp. Path. u. Pharm. Bd. 47. 1902.

Lebenslauf.

Ich, Hugo Ferdinand Becker, bin am 20. Aug. 1878 zu Korschin, Reg.-Bez. Bromberg, Prov. Posen, als Sohn des Kgl. Preuss. Oberförsters Gustav Becker geboren. Den ersten Schulunterricht erhielt ich durch Privatlehrer. Von Michaelis 1886 besuchte ich das Gymnasium zu Gumbinnen und bestand im September 1896 die Reifeprüfung. Von Michaelis 1896 bis Michaelis 1898 hielt ich mich Studierens halber in Königsberg auf. Von Michaelis 1898 bis Michaelis 1899 studierte ich in Erlangen und bestand im Wintersemester 1898/99 das Tentamen physicum. Im Wintersemester 1899/1900 studierte ich in München und ging dann zur Beendigung meiner klinischen Studien nach Rostock, wo ich vom Sommersemester 1900 bis einschliesslich Sommersemester 1901 die Kliniken besuchte. Im Wintersemester 1901/02 legte ich vor der medizinischen Fakultät zu Rostock mein medizinisches Staatsexamen ab.

Zum Schluss sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Kobert, auch an dieser Stelle für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit und für die liebenswürdige Unterstützung, die mir bei der Abfassung der Arbeit zu teil geworden ist, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.